



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Cirurgia

### **Cancro da Mama e do Cólon: pura coincidência?**

Ana Cláudia da Silva Gaspar Vieira

---

**JULHO'2017**



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Cirurgia

### **Cancro da Mama e do Cólon: pura coincidência?**

Ana Cláudia da Silva Gaspar Vieira

**Orientado por:**

Dr<sup>ª</sup>. Natália Alves

---

**JULHO'2017**

## **RESUMO:**

Atualmente, o Cancro da Mama (CM) e o Cancro do Cólon (CC) no sexo feminino são duas entidades muito prevalentes e com crescente relevância na população Mundial. Está estabelecida uma ligação genética relacionada com o gene BRCA, e, desta forma, este trabalho foca-se em todas as lesões que não correspondem a este genótipo.

Foram recolhidos, analisados e interpretados cerca de oitenta artigos científicos numa tentativa de entender se existe uma relação entre estes dois cancros. Síndromes como o Síndrome de Lynch podem relacionar estas duas entidades, assim como características aparentemente físicas como a altura, peso ou até gordura abdominal.

No entanto, a ligação que salta sempre à vista prende-se nos fatores de risco inerentes ao CM e ao CC. Os fatores de risco que levam ao aparecimento de um cancro, são sobreponíveis aos fatores de risco que levam ao aparecimento do outro cancro. Este facto leva-nos a concluir que uma mulher com fatores de risco e que, consequentemente, já tenha sido vítima de CM estará em risco de vir a desenvolver CC, ou vice-versa.

É necessário repensar protocolos de prevenção e diagnóstico precoce em mulheres com estas características de forma a conseguir contrariar o crescente aumento de incidência e mortalidade de CM e CC em indivíduos do sexo feminino, principalmente em sobreviventes de cancro.

## **PALAVRAS-CHAVE:**

Mama, Cólon, Cancro, Ligação, Sexo Feminino.

## **ABSTRACT:**

Nowadays, women Breast and Colon Cancer are two individual entities extremely prevalent and with worldwide growing importance. BRCA gene is accepted to be the key between colon and breast cancer with this genotype, and that is why this paper only focuses on types of cancer not related to BRCA gene.

Eighty articles were collected, interpreted and analysed as an attempt to understand if there is a connection between this two types of cancer. Syndromes like Lynch Syndrome and physical characteristics such as height, weight or even abdominal fat can establish a relationship between these two identities.

However, the link that comes to sight are risk factors. Risk factors of breast cancer are extremely and intriguingly equal to those of colon cancer. This helps us understand that a woman who has already been victim of breast cancer, has a high probability of developing colon cancer, as well as the other way around.

It is imperative to rethink prevention and diagnosis protocols among women as described before, in order to stop the growing importance and incidence of Breast and Colon Cancer, mainly in female cancer survivors.

## **KEY-WORDS:**

Breast, Colon, Cancer, Connection, Women

**O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.**

# ÍNDICE

<b>Resumo</b>	<b>Página 3</b>
<b>Abstract</b>	<b>Página 4</b>
<b>Introdução</b>	<b>Página 6</b>
<b>Métodos</b>	<b>Página 7</b>
<b>Resultados/ Discussão</b>	
<b>Doenças Sindromáticas</b>	<b>Página 8</b>
<b>Doença de Paget da Mama</b>	<b>Página 8</b>
<b>Síndrome de Peutz-Jeghers</b>	<b>Página 8</b>
<b>Síndrome de Lynch</b>	<b>Página 9</b>
<b>História Reprodutiva e Hormonal</b>	<b>Página 12</b>
<b>Altura</b>	<b>Página 12</b>
<b>Síndrome Metabólico e relacionados</b>	<b>Página 14</b>
<b>Obesidade</b>	<b>Página 14</b>
<b>Insulina &amp; IGF-I:</b>	<b>Página 15</b>
<b>Leptina &amp; Adiponectina:</b>	<b>Página 16</b>
<b>Síndrome Metabólico</b>	<b>Página 17</b>
<b>Conclusão</b>	<b>Página 18</b>
<b>Agradecimentos</b>	<b>Página 19</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>Página 20</b>

## INTRODUÇÃO

Graças ao grande desenvolvimento científico dos últimos anos, a Medicina tem sofrido enormes transformações. A comunidade médica tem assistido à implementação de métodos de prevenção, diagnóstico e tratamento completamente revolucionários e que têm mudado a forma como a Medicina se relaciona e interage com a vida de cada um.

Avanços recentes relacionados com a terapêutica e diagnóstico precoce, na área do cancro, têm potenciado um aumento na taxa de sobrevivência às doenças desse foro. Isto dá espaço a que doentes sejam vítimas de vários cancros primários ao longo da sua vida, nomeadamente Cancro da Mama (CM) e Cancro do Cólon (CC).

Uma grande percentagem das mulheres que sobrevivem a um CM, está em risco de desenvolver um segundo cancro primário <sup>1</sup>. O cancro mais frequente do sexo feminino nos países desenvolvidos é o CM <sup>2 3</sup>, sendo que o CC é a segunda mais frequente <sup>3</sup> e o seu risco está aumentado em 30-60% nas mulheres com diagnóstico prévio de CM <sup>4 5 2 6 1</sup>. Com exceção de CM contra-lateral, o CC é o segundo cancro mais frequentemente desenvolvido por mulheres sobreviventes de CM <sup>7</sup>. Este aumento, foi também identificado na situação inversa <sup>5 8</sup>. Estilos de vida, condicionantes ambientais e genéticas poderão ser a chave para esta ligação <sup>8</sup>.

O objetivo deste trabalho é perceber se existe alguma relação entre estas duas entidades preponderantes na saúde mundial, no sexo feminino. Dados estatísticos têm vindo a demonstrar uma grande prevalência de casos de mulheres adultas vítimas de CM e CC, não em simultâneo, mas que surgem ao longo da sua vida. Existe já estabelecida uma relação globalmente aceite entre CM com o gene BRCA mutado e CC e, desta forma, focar-me-ei em todos os outros cancros que não correspondem a este genótipo e em relação aos quais não foram ainda aceites relações claras e justificativas de uma prevalência conjunta desta ordem.

## MÉTODOS

Para a realização deste trabalho foram consultados artigos de 2000 a 2017, tendo sido incluídos também dois artigos de datas anteriores, nomeadamente 1986 e 1995 por serem considerados relevantes apesar da data de publicação. Evidência recolhida no motor de busca “PubMed” entre Outubro de 2016 e Abril de 2017, utilizando como palavras chave: cancro, mama, colon, neoplasia, ligação, sexo feminino (assim como o seu sinónimo em inglês).

Um total de oitenta artigos, foram incluídos nesta revisão preenchendo pelo menos um dos seguintes critérios de inclusão: 1) relacionados com CM no sexo feminino; 2) relacionados com CC no sexo feminino e 3) que explorassem a relação entre ambos.

Os artigos incluídos foram analisados por: data, relevância científica e relação com o tema e analisados por dois intervenientes com vista à inclusão dos mesmos no presente trabalho.

## **RESULTADOS/DISCUSSÃO**

### **DOENÇAS SÍNDROMÁTICAS**

#### **Doença de Paget da Mama**

A Doença de Paget da Mama (DPM) foi descrita em 1874 pelo cirurgião Sir James Paget. Naquela altura ele descreveu-a como uma doença que apresentava prurido, escoriações, eritema e coleções de líquido mamilar, que estariam associadas a CM subjacente. Dois anos depois Butlin detalhou pormenorizadamente a histopatologia da doença.

Esta é uma doença rara, que corresponde a cerca de 1-4.3% <sup>9</sup> de todos os CM. É mais prevalente em mulheres pós-menopáusicas, geralmente após os 60 anos de idade, apesar de já ter sido descrita em adolescentes, doentes mais idosas e até em doentes do sexo masculino.

Esta doença tem um início insidioso, evoluindo ao longo de meses ou anos, normalmente unilateral, apesar de já terem sido descritos casos de doença bilateral. Começa por afetar o mamilo, estendendo-se para a aureola e, em casos mais avançados, tendo manifestações cutâneas na zona circundante. É geralmente assintomática no início, podendo apresentar prurido, sensação de queimadura e dor no decurso da sua evolução. Em casos muito avançados, pode culminar na destruição do complexo papilo-aureolar. Na altura do diagnóstico, o diâmetro das lesões varia entre 0,3 e 15 centímetros.

Entre 93-100% <sup>9</sup> dos casos de DPM, estão relacionados com CM subjacente. Embora em muito menor número, há referências na literatura a casos de Doença de Paget extramamária (DPEM) e, embora não seja o local mais frequente de aparecimento, publicações relacionam DPEM com CC ou do recto. A DPEM anorectal está maioritariamente associada a cancro gástrico, da mama ou coloretais.

#### **Síndrome de Peutz-Jeghers**

O Síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) é um síndrome familiar extremamente raro, com uma prevalência estimada de 1:250.000-1:280.000 habitantes e uma incidência



aproximada de 1 caso em 200.000 nascimentos<sup>10</sup>. Tem uma transmissão autossômica dominante, causado na maior parte dos casos por uma mutação no cromossoma 19p13.3 que codifica uma serina-trionina-cinase (LKB-1 ou STK11)<sup>10</sup>, que se julga atuar como supressora de tumores. Uma vez que esta mutação é encontrada em apenas 50-60% das famílias com suspeita de SPJ, têm sido investigadas outras mutações. Esta síndrome caracteriza-se pela presença de pólipos hamartomatosos em todo o trato gastrointestinal, assim como pela existência de pigmentação mucocutânea sobretudo na região perioral, na mucosa oral, narinas, região perianal, pés e mãos em mais de 95% dos doentes. O SPJ está também relacionado com um elevado risco de cancro (até 50% dos doentes aos 60 anos), não só no trato gastrointestinal, sendo o cancro colorectal o mais frequente, mas também extraintestinais, como o CM (54%)<sup>10</sup>. O artigo<sup>10</sup> levanta ainda a suspeita em relação a uma possível relação entre o Síndrome de Lynch (SL), discutido mais à frente, e o SPJ, uma vez que restam ainda muitos casos familiares por caracterizar em termos genéticos.

Uma meta-análise publicada no início do século XXI<sup>11</sup> reforçou os dados já referidos em relação à prevalência de cancros em doentes com SPJ. Foi identificado um risco cumulativo de desenvolvimento de cancros de 90% em doentes com esta síndrome, confirmando um risco aumentado de CM no sexo feminino. É ainda descrito que o risco absoluto de CM em doentes com SPJ é comparável à magnitude de risco identificado em formas hereditárias de CM causadas por mutações da linha germinativa de BRCA1 ou BRCA2.

Inúmeros investigadores têm feito sugestões no que diz respeito à vigilância de cancro em doentes com SPJ, embora este risco não tenha ainda sido assumido como um risco real e merecedor de atenção. Os resultados já referidos<sup>11</sup> colocam o risco de CM e de CC num patamar de risco em relação ao qual programas de vigilância foram já implementados em situações semelhantes.

## Síndrome de Lynch

Cancro Colorectal Hereditário Não-Polipomatoso (HNPCC), ou Síndrome de Lynch (SL), é um síndrome com transmissão autossômica dominante que é responsável por cerca de 2-7%<sup>12 13 14 15 16</sup> de todos os cancros colo-rectais (CCR) (*Critérios Diagnóstico: Tabelas 1,2,3*). O SL está associado a mutações na linha germinativa de

genes de DNA mismatch repair (MMR) <sup>17</sup>, em particular de MLH1 e MSH2, que representam cerca de 70-

90% <sup>12 10 16</sup> dos doentes

afetados e, menos

frequentemente, de

MSH6, PMS2 e MSH3. A

deficiência de MMR leva

à acumulação de erros de

replicação, tipicamente em sequências pequenas repetitivas de DNA nas células

tumorais, dando origem a instabilidade de microssatélites (MSI) que é característica do

SL. Algumas destas mutações dão origem a proteínas truncadas (*nonsense*, *frameshift*,

mutações de *splice site* e grandes deleções genómicas), consideradas patogénicas.

Apesar do referido, muitas

mutações do MLH1 e do

MSH2 são substituições de

um único nucleótido ou na

sequência codificada

(*missense* ou *silent*) ou em

regiões intrónicas. Desta

forma, é necessário ter

sempre em conta se a mutação provoca alterações patogénicas ou não, aquando do

aconselhamento genético destas famílias.

**Tabela 1. Critérios de Amsterdão Clássicos para Diagnóstico de Síndrome de Lynch.**

**Critérios de Amsterdão Clássicos:**

**1:** Três ou mais familiares com CCR histologicamente confirmado, sendo um deles familiar em primeiro grau dos outros dois.

**2:** Pelo menos duas gerações sucessivas afetadas.

**3:** Pelo menos um dos CCR diagnosticado em idade inferior a 50 anos de idade.

**4:** Exclusão de Polipose Adenomatosa Familiar do Cólon.

**Tabela 2. Critérios de Amsterdão Modificados para Diagnóstico de Síndrome de Lynch.**

**Critérios de Amsterdão Modificados:**

**1:** Três ou mais familiares com um tumor do espectro da SL histologicamente confirmado (CCR, endométrio, intestino delgado, ureter e pélvis renal), sendo um deles familiar em primeiro grau dos outros dois.

**2:** Pelo menos duas gerações sucessivas afetadas.

**3:** Pelo menos um dos tumores diagnosticado em idade inferior a 50 anos de idade.

**4:** Exclusão de Polipose Adenomatosa Familiar do Cólon.

Doentes nos quais foram identificadas mutações nos genes MMR têm um elevado risco de desenvolver CCR, assim como, de desenvolver cancros noutras locais, nomeadamente endométrio, ureter, estômago, (...) e, possivelmente, mama.

A inclusão do CM no SL é controversa, no entanto, têm surgido estudos recentes que apoiam esta hipótese <sup>14 17 18 15 16</sup>. É de salientar que o CM relacionado com SL parece ser mais comum em famílias com mutação ao nível de MLH1 <sup>12 16</sup>. Uma análise publicada pela Oxford University Press <sup>19</sup>, sugere que existe um risco elevado de desenvolvimento de CM nos doentes com SL, em

comparação à população em geral.

Referem também um aumento do risco de

desenvolvimento de CM em duas vezes em mulheres com

mutações relacionadas com SL que tenham previamente sido

diagnosticadas com CCR. Referem ainda serem necessários

mais estudos para esclarecer a situação, uma vez que esta tem recentemente ganhado cada vez mais importância.

**Tabela 3. Critérios de Bethesda Revisados para Diagnóstico de Síndrome de Lynch.**

<b>Critérios de Bethesda Revisados:</b>	
<b>1:</b>	Indivíduos com CCR diagnosticado em idade inferior a 50 anos.
<b>2:</b>	Indivíduos com CCR síncronos ou metacrónicos, ou associação com outros tumores do espectro da SL*, independentemente da idade.
<b>3:</b>	Indivíduos com CCR com características histológicas de instabilidade de alto grau (infiltrado linfocitário, reação Crohn-like, tumores mucinosos ou com diferenciação em “anel de sinete” ou padrão de crescimento medular) diagnosticado em idade inferior a 60 anos.
<b>4:</b>	Indivíduos com CCR e um ou mais familiares em 1o grau com um tumor do espectro da SL*, um dos quais diagnosticado em idade inferior a 50 anos.
<b>5:</b>	Indivíduos com CCR e dois ou mais familiares de 1o e 2o grau com tumor do espectro da SL*, independentemente da idade.
*Tumores associados ao espectro da SL incluem: CCR; carcinosomas do endométrio, ovário, intestino delgado, vias biliares, pâncreas, ureter e pélvis renal, estômago; tumores do cérebro (glioblastomas) e cutâneos (adenomas ou carcinomas de glândulas sebáceas e queratoacantomas).	

Segundo estudos realizados acerca de CM com mutações genéticas ao nível de MMR, aproximadamente 50% dos CM surgem com deficiência nos MMR e apresentam características histopatológicas como: fraca diferenciação tumoral e infiltração tumoral por linfócitos<sup>20 21 17</sup>. Estas características são também frequentemente identificadas em CCR e endometriais com MSI.

Adicionalmente, é defendido que a deficiência de MMR não provoca CM por si só, no entanto, a elevada taxa de mutações acelera o processo, levando a uma apresentação precoce<sup>21 22</sup>. Isto significa que esta deficiência não provoca CM, mas pode acelerar o aparecimento do mesmo em pessoas com predisposição. No entanto, não sendo considerado um tumor do espectro do SL, não existem medidas de vigilância específicas com o objetivo de prevenir este tipo de cancro.

Estimativas de risco reais relacionadas com idade, sexo e gene afetado, de cancros descritos como menos frequentes, neste caso CM, devem ser tidas em conta na criação de medidas de vigilância apropriadas e programas de prevenção. Desta forma, alvos reais e concretos seriam combatidos de forma singular e, consequentemente, eficaz.

## HISTÓRIA REPRODUTIVA E HORMONAL:

Estudos científicos têm sugerido que as hormonas sexuais poderão estar relacionadas com a diferença de incidência de CC registada entre o sexo masculino e feminino. Uma vez que o sexo masculino tem uma incidência mais aumentada de CC, acredita-se que as hormonas sexuais femininas tenham um papel preventivo a este nível. Pensa-se que este efeito benéfico se deva secundariamente a uma redução dos ácidos biliares e do Insulin-like Growth Factor (IGF-I) (discutido mais à frente neste trabalho), ou primariamente, ao regular o crescimento celular no epitélio do colón e inibindo a proliferação de CC ligando-se aos recetores de estrogénios <sup>23</sup>.

Sendo as hormonas femininas protetoras ao nível do CC, na menopausa, em que existe uma diminuição das mesmas, seria esperado que a incidência de CC aumentasse, o que se verifica. Este aumento de incidência na pós-menopausa pode ser coincidente com o aumento do CM na pós-menopausa, relacionando as duas entidades no período pós-menopausico.

Assumindo que a incidência do CC é elevada e o CM tem um risco aumentado com a idade, especialmente na pós-menopausa, é certo que o seu aparecimento poderá ser uma coincidência provocada por duas incidências crescentes. No entanto, possíveis ligações mais profundas devem ser tidas em conta e exploradas.

## ALTURA

Inúmeros artigos têm descrito uma relação positiva entre a altura e o risco de desenvolvimento de cancros no geral, particularmente de CC e de CM em mulheres pós-menopáusicas, sendo menos significativo, mas real, em mulheres pré-menopáusicas <sup>24 25</sup>. Esta relação tem sido também estabelecida com o peso e o IMC, algo que falaremos ao longo deste trabalho. Esta relação era ainda mais flagrante em mulheres com história familiar de CM. Têm surgido várias explicações possíveis para esta relação, que serão exploradas de seguida.

É certo que a carga Genética é um determinante major da altura. No entanto, fatores como nutrição na infância, presença de doença e status socioeconómico são também relevantes e, por vezes, podem ser verdadeiros fatores de risco para doenças da

vida adulta, nomeadamente cancro <sup>25</sup>. Elevado peso ao nascer está associado a um aumento do risco de CM e CC, ao passo que subnutrição durante o desenvolvimento in útero está associada a uma diminuição do mesmo <sup>26</sup>. Já na adolescência, uma velocidade de crescimento aumentada nas crianças do sexo feminino está associada a um aumento do risco de CM e CC.

Outro mecanismo que possivelmente explica a associação entre a altura e o risco de cancro é o facto de a altura estar relacionada com um aumento do tamanho dos órgãos e da área de superfície cutânea, o que poderá colocar mais células em risco de transformação maligna <sup>25</sup>.

Recentemente, tem sido explorada uma explicação para estas crenças que tem como base o IGF-I. Concentrações circulatórias médias de IGF-I total relacionam-se fortemente com o crescimento infantil, são reguladas nutricionalmente e, na vida adulta, estão associadas a um risco aumentado de cancro, nomeadamente CM e CC <sup>26</sup>. Este tema será aprofundado mais à frente neste trabalho.

Vários estudos têm tentado aprofundar as características desta relação entre a altura e o risco aumentado de cancro. Num estudo realizado em Oxford no ano de 2011 <sup>27</sup> verificou-se que mulheres mais altas tendem a pertencer a uma classe social mais elevada, ser maiores consumidoras de bebidas alcoólicas, ser mais ativas, ter uma idade mais tardia de menarca, ter menos filhos e ter o primeiro filho com uma idade mais avançada. Neste estudo também se verificou que a incidência total de cancro aumentou com a altura, incluindo, naturalmente, o CC e o CM.

São necessárias mais investigações de forma a perceber mais profundamente esta ligação, e a sua relevância na hora de implementar programas de vigilância e prevenção desta doença.

## SÍNDROME METABÓLICA E RELACIONADOS

### **Obesidade:**

A prevalência de excesso de peso e obesidade na maior parte dos países desenvolvidos e nas zonas urbanas dos países em vias de desenvolvimento tem aumentado marcadamente ao longo das duas últimas décadas <sup>28 29 30</sup>. Apesar de a

obesidade já ter sido reconhecida há muito tempo como uma causa importante de Diabetes e Doenças Cardiovasculares, a sua relação com vários tipos de cancro tem recebido menos atenção.

Resultados de estudos epidemiológicos realizados nos anos 90 indicam que o aumento do tecido adiposo contribui para uma incidência aumentada de morte por cancro do colon, mama, endométrio, esófago, entre outras <sup>28 31</sup>. Estudos mais recentes têm reforçado fortemente esta ideia, referindo que o excesso de peso, o sedentarismo e a alimentação desequilibrada, poderão ser fatores de risco major em vários tipos de cancro, nomeadamente, CM e CC <sup>32 30</sup>.

Sendo que esta tendência parece continuar a aumentar, é necessário tomar não só medidas, como tentar perceber melhor o que relaciona estas duas entidades: Obesidade e Cancro.

A obesidade tem sido constantemente associada a um aumento na incidência de CM em mulheres pós-menopáusicas de 30-50% <sup>28 33 29 34</sup>. Alguns estudos têm demonstrado que o Índice de Massa Corporal (IMC) é um fator de risco independente à obesidade em si, no entanto ambos devem ser analisados lado a lado.

Estudos sobre mortalidade e sobrevivência entre doentes com CM têm demonstrado que a gordura está associada tanto a uma redução da probabilidade de sobrevivência, como a uma maior probabilidade de recorrência, independentemente do estado de menopausa. Mulheres com um grau de obesidade muito elevado ( $IMC \geq 40.0 \text{ kg/m}^2$ ) têm taxas de mortalidade decorrentes de CM três vezes superiores a mulheres muito magras ( $IMC < 20.5 \text{ kg/m}^2$ ) <sup>28</sup>. Este aumento nas mulheres mais pesadas reflete, provavelmente, tanto um efeito real da gordura na sobrevivência, como um atraso no diagnóstico, sendo que existe evidência que defende que estas mulheres fazem menos rastreio mamário, e, dentro das mulheres que detetam lesões em si mesmas, um elevado IMC diminui a probabilidade de deteção das mesmas.

Por sua vez, o CC tem sido constantemente relacionado à obesidade, em ambos os sexos. A gordura abdominal também tem sido cada vez mais associada ao CC <sup>35 31</sup>. Um estudo publicado no Oxford University Press em 2006, mostrou evidência de que a distribuição adiposa é um fator de risco mais importante do que o peso ou o IMC <sup>35</sup>, reforçando o referido.

## Insulina & IGF-I:

Obesidade e sedentarismo são os maiores determinantes no estabelecimento de resistência à insulina e de hiperinsulinémia <sup>31</sup>. Existe evidência epidemiológica substancial que suporta a hipótese de que a hiperinsulinémia crónica aumenta o risco de cancro <sup>36 31</sup>. Desta forma, muitos estudos descobriram que adultos que desenvolveram Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) têm um risco aumentado de CC e CM <sup>31 37 28</sup>. Esta está fortemente associada a resistência à insulina e ao aumento da secreção pancreática da mesma por longos períodos antes e depois do estabelecimento da doença. A pergunta que surge é: como estará uma alta concentração de insulina circulante relacionada com o aparecimento de cancro? É largamente reconhecido que a insulina estimula a síntese de DNA e é essencial para o crescimento celular *in vitro* <sup>36 31</sup>. Sendo o cancro um aumento de proliferação celular descontrolada, é possível deduzir o porquê de uma ligação.

Acredita-se que a hiperinsulinémia seja um fator preponderante <sup>31</sup>. Alguns estudos revelaram que casos de hiperinsulinémia por resistência à glicose, sem estabelecimento de DM revelavam um risco igualmente elevado para desenvolver CC. Adicionalmente, mulheres a quem foi diagnosticada DM2 na idade adulta revelavam um risco maior de desenvolver CC nos primeiros anos de doença, havendo, com o passar do tempo (15 anos), uma redução no mesmo. Isto deve-se ao facto de se registar uma hiperinsulinémia característica no início da doença, que ao longo do tempo vai diminuindo <sup>31</sup>.

Excesso de peso, hipertrigliceridémia, pouca prática de exercício físico e certos fatores dietéticos podem aumentar os níveis de insulina. Cronicamente, elevados níveis de insulina são associados à patogenia do CC, assim como do CM <sup>28</sup>. Estes efeitos carcinogénicos da insulina podem ser diretamente mediados por recetores de insulina nas células alvo pré-neoplásicas, ou por alterações no metabolismo hormonal endógeno, secundário à hiperinsulinémia. A insulina tem efeitos na síntese e disponibilidade biológica das hormonas sexuais femininas e masculinas, incluindo androgénios, progesterona e estrogénios, já falados acima <sup>28 38</sup>.

A hiperinsulinémia está associada à produção de níveis aumentados de IGF-I. IGF-1 é um fator de crescimento da família dos IGF, crítico para o CM. Este pode desempenhar funções endócrinas, parácrinas ou autócrinas para a regulação do

crescimento, sobrevivência, transformação e diferenciação celular, podendo também ter uma ação sinérgica em conjunto com outros fatores de crescimento com efeitos mitogénicos. IGF-I promove a proliferação celular e inibe a apoptose em vários tipos de tecidos, podendo, desta forma, contribuir para a carcinogénese<sup>34 36</sup>. Esta hormona, com um grande número de recetores no tecido mamário, tem sido relacionada com CM em mulheres pré-menopáusicas (<50 anos)<sup>38</sup>. Estudos epidemiológicos indicaram que níveis séricos de IGF-I aumentados podem estar diretamente relacionados com o risco de diferentes tipos de cancro, incluindo CM e CC.

### **Leptina & Adiponectina:**

A leptina e a adiponectina são adipocitocinas que são citocinas maioritariamente produzidas pelos adipócitos. Desempenham um importante papel na relação entre a obesidade, resistência à insulina e problemas inflamatórios associados. Funcionam como hormonas, influenciando a homeostasia energética e a regulação da função neuroendócrina por todo o corpo.

Os níveis séricos de leptina são cerca de cinco vezes superiores nas pessoas obesas, em relação às pessoas normais<sup>39</sup>. Este aumento está proximamente relacionado com a percentagem e quantidade de tecido adiposo, estando esta também ligada a outros fatores intervenientes no Síndrome Metabólico (SM), incluindo resistência à insulina e níveis séricos de insulina<sup>34</sup>. Estudos revelaram que a leptina poderá estimular o crescimento celular no CC e CM, tornando-se num potencial fator de risco para neoplasias<sup>40</sup>.

Por outro lado, têm sido detetados níveis séricos de adiponectina mais baixos nas vítimas de cancro. A adiponectina tem efeitos conhecidos ao nível da proteção contra disfunção endotelial, sensibilidade à insulina e perda de peso<sup>41</sup>. Assim, estudos recentes têm procurado relacionar os níveis plasmáticos reduzidos de adiponectina e o risco de inúmeros tipos de cancro, nomeadamente CM e CC, tendo alguns estudos revelado efeitos antiangiogénicos e antitumorais desta<sup>41</sup>.



## Síndrome Metabólica:

O Síndrome Metabólico (SM) (*Critérios de Diagnóstico: Tabela 4*) é globalmente associado a um aumento no risco de DM e Doença Cardiovascular <sup>42</sup>. Recentemente tem sido também associado ao risco de aparecimento de cancro.

**Tabela 4.** *Critérios de Diagnóstico de Síndrome Metabólico, segundo a AHA.*

### **Critérios para Diagnóstico de Síndrome Metabólico, segundo a American Heart Association**

**É necessária a presença de pelo menos 3 dos 5:**

<b>Glicémia capilar</b>	≥100mg/dL (ou DM diagnosticada)
<b>Pressão Arterial</b>	≥130/85mmHg (ou HTA diagnosticada)
<b>Triglicéridos</b>	≥150mg/dL
<b>Colesterol HDL</b>	Homens: <40mg/dL; Mulheres: <50mg/dL
<b>Perímetro Abdominal</b>	Homens: ≥102cm; Mulheres: ≥88cm

Adicionalmente, componentes individuais incluídos no Síndrome Metabólico foram já ligados ao desenvolvimento de cancro <sup>42</sup> (discutido acima). A associação entre Síndrome Metabólico e CC e CM é agora suportada por inúmeros estudos <sup>42 37</sup>. Os componentes do SM parecem ter um efeito aditivo no desenvolvimento das entidades referidas, através de diferentes mecanismos fisiopatológicos já descritos <sup>42</sup>.

Concluindo, tem sido comprovado que o SM e todos os seus intervenientes, estão diretamente relacionados com o aumento de incidência e de complicações do CM e do CC. É necessária uma avaliação pormenorizada das doentes vítimas deste síndrome, nomeadamente, na presença de CM e CC. É importante esta avaliação ser valorizada na altura da prevenção, diagnóstico, tratamento e seguimento posterior de casos de CM e CC.

## CONCLUSÃO

O cancro é uma das doenças do século, e continuará a sê-lo durante largos anos. Algo que se deve, nomeadamente, ao facto de a Esperança Média de Vida (EMV) tendencialmente continuar a aumentar e de a obesidade ser cada vez mais prevalente, ambos pesados fatores de risco para o desenvolvimento das doenças acima discutidas <sup>3</sup>.

Embora se identifiquem inúmeras doenças, síndromes e mutações genéticas (referidas e discutidas acima) que relacionam o CM e o CC, muitas são situações raras, não consensuais e sem um peso estatístico capaz de alterar a forma como a comunidade médica lida com estas.

A chave desta relação está nos fatores de risco que levam ao aparecimento destes dois tipos de cancro. É aceite que um doente que é vulnerável ao aparecimento de um primeiro cancro estará também vulnerável ao aparecimento de um segundo <sup>4</sup>. Esta vulnerabilidade é explicada pelos fatores de risco que partilham. Se uma doente tem fatores de risco que condicionam o aparecimento de CM, os mesmos fatores de risco condicionarão o aparecimento de CC. Assim, e como foi discutido ao longo do trabalho, as mulheres com história de CM têm um risco acrescido de desenvolver outros cancros, principalmente CC. Fatores de risco como obesidade, altura, níveis séricos aumentados de insulina, entre outros também referidos, são, desta forma, a chave na relação entre CM E CC.

Embora tenham havido grandes desenvolvimentos ao nível da terapêutica nos últimos anos, esta estará sempre condicionada pelo grau de desenvolvimento da lesão na altura do diagnóstico. As mulheres sobreviventes de CM ou CC devem ter a oportunidade de participar em programas de rastreio adaptados à sua situação e fatores de risco <sup>6 43 3 44</sup>, como forma de prevenir o aparecimento de outro cancro, ou de o identificar e tratar precocemente.

## **AGRADECIMENTOS**

Não teria sido possível explorar este tema e, conseqüentemente, escrever este Trabalho Final de Mestrado sem o apoio da Dr<sup>a</sup> Natália Alves. Foi um desafio muito motivador desde o início e o qual foi um prazer aceitar. Sem a sua orientação ao longo de todo o percurso, não teria chegado até aqui, muito obrigada.

João, por leres este trabalho incansavelmente em busca de erros de qualquer índole, e, principalmente, por seres um companheiro de viagem como não há igual e com quem quero continuar a caminhar, muito obrigado.

Ao meu irmão Tiago que, sendo o entendido em informática que é, me acalma sempre que tento destruir o computador, e mostra que existem outras formas de resolver os problemas, muito obrigada.

E, por fim, aos meus pais, Ana Margarida e Manuel, que desde sempre aturam as minhas birras, os meus momentos de excitação, os meus desesperos, e que mesmo quando cansados têm sempre a palavra certa e o tempo para me ouvir. Mais do que este trabalho, eu não seria o que sou hoje sem a vossa exímia capacidade para educar, o vosso exemplo, a paciência que têm todos os dias, o vosso apoio incansável e o amor que sempre foi a base da nossa família. Muito muito obrigada.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ricceri F, Fasanelli F, Giraudo MT, et al. Risk of second primary malignancies in women with breast cancer : Results from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). 2015;948(May 2014):940-948.
2. Møller M, Friis S, Olsen JH, et al. Risk of second cancer among women with breast cancer. 2006;2292(December 2005):2285-2292.
3. Jemal A, Bray F, Ferlay J. Global Cancer Statistics. 2011;61(2):69-90.
4. Lu Y, Nordgren A, Lindström L, Frisell J, Martling A. Increased risk of colorectal cancer in patients diagnosed with breast cancer in women. 2016;41:57-62.
5. Rozen P, Fireman Z, Figer A, Ron E. Colorectal Tumor Screening in Women With a Past History of Breast, Uterine, or Ovarian Malignancies. 1986.
6. Ochskenkühn T, Meining A. Increased Prevalence of Colorectal Adenomas in Women with Breast Cancer. 2005:150-155.
7. Sousa-Júnior EC, Alencar AP, Silva BB. Analysis of Ki-67 and Bcl-2 protein expression in normal colorectal mucosa of women with breast cancer. 2009;5:6-11.
8. Kmet LM, Cook LS, Weiss NS, Schwartz SM, White E. Risk factors for colorectal cancer following breast cancer. 2003:143-147.
9. Lourival L, Filho L, Rodolpho L, Lopes S, Michalany AO. Mammary and extramammary Paget's disease. 2015;90(2):225-231.
10. Amate EM, González RC, Carretero JE, Cerrudo JJ. Coexistencia de Síndrome de Peutz-Jeghers y Síndrome de Lynch en un mismo paciente. 2012;35(6).
11. Goodman SN, Petersen GM, Booker S V, Correa MC, Offerhaus JA. Very High Risk of Cancer in Familial Peutz-Jeghers Syndrome. 2000:1447-1453.
12. Bianchi F, Raponi M, Piva F, et al. An intronic mutation in MLH1 associated with familial colon and breast cancer. 2011:27-35.
13. Muller A, Edmonston TB, Corao DA, et al. Exclusion of Breast Cancer as an Integral Tumor of Hereditary Nonpolyposis. 2002:1014-1019.
14. Risinger J, Barrett JC, Watson P, Lynch HT, Boyd J. Molecular Genetic Evidence of the Occurrence of Breast Cancer as an Integral Tumor in Patients with the Hereditary Nonpolyposis Colorectal Carcinoma Syndrome. 1996:1836-1843.
15. Buerki N, Gautier L, Kovac M, Marra G, Buser M. Evidence for Breast Cancer as an Integral Part of Lynch Syndrome. 2012;91(October 2011):83-91.
16. Giardiello FM, Allen JJ, Axilbund JE, et al. Guidelines on Genetic Evaluation and Management of Lynch Syndrome: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. 2014:1025-1048.

17. Jensen UB, Sunde L, Timshel S, et al. Mismatch repair defective breast cancer in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. 2010;777-782.
18. Win AK, Young JP, Lindor NM, et al. Colorectal and Other Cancer Risks for Carriers and Noncarriers From Families With a DNA Mismatch Repair Gene Mutation : A Prospective Cohort Study. 2012;30(9).
19. Engel C, Loeffler M, Steinke V, et al. Risks of Less Common Cancers in Proven Mutation Carriers With Lynch Syndrome. 2012;30(35):4409-4415.
20. Walsh MD, Cummings MC, Pearson S, et al. Lynch Syndrome-Associated Breast Cancers Do Not Overexpress Chromosome 11 Encoded Mucins. 2014;26(7):944-954.
21. Walsh MD, Buchanan DD, Cummings MC, et al. Lynch Syndrome-Associated Breast Cancers: Clinicopathological Characteristics of a Case Series from the Colon CFR. 2011;16(7):2214-2224.
22. Vansen HFA, Morreau H, Nortier JWR. Is Breast Cancer Part of the Tumor Spectrum of Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer? 2001.
23. Kabat GC, Miller AB, Rohan TE. Oral contraceptive use , hormone replacement therapy , reproductive history and risk of colorectal cancer in women. 2008;646:643-646.
24. Brandt PA Van Den, Spiegelman D, Yaun S, et al. Pooled Analysis of Prospective Cohort Studies on Height , Weight , and Breast Cancer Risk. 2000;152(6).
25. Kabat GC, Anderson ML, Heo M, et al. Adult Stature and Risk of Cancer at Different Anatomic Sites in a Cohort of Postmenopausal Women. 2013;1353-1364.
26. Renehan AG. Height and cancer : consistent links , but mechanisms unclear Are all KRAS mutations created equal ? *Lancet Oncol*. 2011;12(8):716-717.
27. Green J, Cairns BJ, Casabonne D, et al. Height and cancer incidence in the Million Women Study : prospective cohort , and meta-analysis of prospective studies of height and total cancer risk. *Lancet Oncol*. 2006;12(8):785-794.
28. Calle EE, Kaaks R. Overweight, Obesity and Cancer: Epidemiological Evidence and Proposed Mechanisms. 2004;4(August).
29. White KK, Park S-Y, Kolonel LN, Henderson BE, Wilkens LR. Body size and breast cancer risk : the Multiethnic Cohort. 2015;131(5):17-20.
30. Becker S, Dossus L, Kaaks R. Obesity related hyperinsulinaemia and hyperglycaemia and cancer development. 2009;115(March):86-96.
31. Giovannucci E, Michaud D. The Role of Obesity and Related Metabolic Disturbances in Cancers of the Colon, Prostate, and Pancreas. 2007;2208-2225.
32. Sung M, Yeon J, Park S, Han J, Park Y, Choi M. Obesity-induced metabolic stresses in breast and colon cancer. 2011;1229:61-68.

33. Cleary MP, Grossmann ME. Minireview: Obesity and Breast Cancer: The Estrogen Connection. 2015;150(June 2009):2537-2542.
34. Lautenbach A, Budde A, Karl T, et al. Obesity and the Associated Mediators Leptin , Estrogen and IGF-I Enhance the Cell Proliferation and Early Tumorigenesis of Breast Cancer Cells Obesity and the Associated Mediators Leptin , Estrogen and IGF-I Enhance the Cell Proliferation and Early Tumori. 2009;(May 2013):37-41.
35. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, et al. Body Size and Risk of Colon and Rectal Cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). 2006;98(13).
36. Lorincz AM, Sukumar S. Molecular links between obesity and breast cancer. 2006:279-292.
37. Rose DP, Komninou D, Stephenson GD. Obesity , adipocytokines , and insulin resistance in breast cancer. 2004;(7):153-165.
38. Oniolo PT, Runing PFB, Khmedkhanov AA, et al. Serum Insulin-Like Growth Factor-I and Breast Cancer. 2000;832(May):828-832.
39. Jaffe T, Schwartz B. Leptin promotes motility and invasiveness in human colon cancer cells by activating multiple signal-transduction pathways. 2008;2556(February):2543-2556.
40. Almqvist RP, Aaks RK, Lsson TO. Short Report: Obesity and Colon Cancer: Does Leptin Provide a link? 2004;152(October 2003):149-152.
41. Gulcelik MA, Colakoglu K, Dincer H, Dogan L, Gulcelik NE. Associations between Adiponectin and Two Different Cancers : Breast and Colon. 2012;13:395-398.
42. Pais R, Silaghi H, Silaghi AC, et al. Metabolic syndrome and risk of subsequent colorectal cancer. 2009;15(41):5141-5148.
43. Khalil S, Ceccarelli F. Colorectal cancer after breast cancer : magnitude of risk in clinical practice and in the literature. 2009:28-31.
44. Wang C, Miller SM, Egleston BL, Hay JL, Weinberg DS. Beliefs about the causes of breast and colorectal cancer among women in the general population. 2011;21(1):99-107.
45. Halcox J, Quyyumi AA. Metabolic Syndrome: Overview and Current Guidelines. 2006:1-12.
46. Sousa R, Lage P, Ferreira S, et al. Necessidade de novos Critérios Clínicos para a Identificação de Famílias com Síndrome de Lynch em Base Genética. 2007:535-541.
47. Meijers-heijboer H, Wijnen J, Vasen H, et al. Report: The CHEK2 1100delC Mutation Identifies Families with a Hereditary Breast and Colorectal Cancer Phenotype. 2003:1308-1314.

48. Sakurai M, Miki Y, Masuda M, Hata S, Shibahara Y. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology LIN28 : A regulator of tumor-suppressing activity of let-7 microRNA in human breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2012;131(3-5):101-106.
49. Yang J, Loos RJF, Powell JE, et al. FTO genotype is associated with phenotypic variability of body mass index. *Nature*. 2012;490(7419):267-272.
50. Narvaez CJ, Matthews D, Laporta E, Simmons KM, Beaudin S, Welsh J. The impact of vitamin D in breast cancer : genomics , pathways , metabolism. 2014;5(June):1-10.
51. King C, Cuatrecasas M, Castells A, Sepulveda A, Lee J-S, Rustgi AK. Lin28b promotes colon cancer progression and metastasis. 2012;71(12):4260-4268.
52. Lin J, Gan CM, Zhang X, et al. A multidimensional analysis of genes mutated in breast and colorectal cancers. 2007;1304-1318.
53. Schaapveld M, Visser O, Louwman MJ, et al. Risk of New Primary Nonbreast Cancers After Breast Cancer Treatment : A Dutch Population-Based Study. 2016;26(8):22-24.
54. Lin J, Zhang SM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Lee I. Original Contribution Oral Contraceptives , Reproductive Factors , and Risk of Colorectal Cancer among Women in a Prospective Cohort Study. 2007;165(7):794-801.
55. Yunxia Lu, Jenny Oddsberg, Anna Martling and JL. Reproductive History and Risk of Colorectal Adenocarcinoma. 2012:595-604.
56. Wood LD, Silliman N, Szabo S, et al. The Genomic Landscapes of Human. 2012;1108(2007).
57. Klampfer L. Vitamin D and colon cancer. 2014;6(11):430-437.
58. Beral V, Banks E, Reeves G. Rapid review Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. 2002:942-944.
59. Tiwari AK, Roy HK, Lynch HT. Lynch syndrome in the 21st century : clinical perspectives. 2016;(July 2015):151-158.
60. Folkerd EJ, Lonning PE, Dowsett M. Interpreting Plasma Estrogen Levels in Breast Cancer : Caution Needed. 2014;32(14):1396-1400.
61. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Adami H-O, et al. Types of dietary fat and breast cancer: A pooled analysis of cohort studies. 2001;774:767-774.
62. Barzi A, Lenz AM, Labonte MJ, Lenz H-J. Molecular Pathways: Estrogen Pathway in Colorectal Cancer Afsaneh. 2014;19(21):1-13.

63. Clendenen T V, Koenig KL, Shore RE, Levitz M, Alan A, Zeleniuch-jacquotte A. Postmenopausal Levels of Endogenous Sex Hormones and Risk of Colorectal Cancer. 2009;18(1):275-281.
64. Curtis RE, Freedman DM, Ron E, et al. New Malignancies Among Cancer Survivors. 2000.
65. Rennert G, Rennert HS, Pinchev M, Lavie O, Gruber SB. Use of Hormone Replacement Therapy and the Risk of Colorectal Cancer. 2009;27(27).
66. Donin N, Filson C, Drakaki A, Tan H. Risk of Second Primary Malignancies Among Cancer Survivors in the United States , 1992 Through 2008. 2016.
67. Watson P, Vasen HFA, Mecklin J, et al. The Risk of Extra-colonic, Extra-endometrial Cancer in the Lynch Syndrome. 2009;123(2):444-449.
68. Higgins L, Robertson I, Khan W, Barry K. Synchronous breast and colon cancer : factors determining treatment strategy. 2013:1-4.
69. Bianco C, Strizzi L, Mancino M, et al. Identification of Cripto-1 as a Novel Serologic Marker for Breast and Colon Cancer. 2006;12(17):5158-5164.
70. Win AK, Lindor NM, Joanne P, et al. Risks of Primary Extracolonic Cancers Following Colorectal Cancer in Lynch Syndrome. 2012:1363-1372.
71. Park DJ, Tao K, Calvez-kelm F Le, et al. Rare mutations in RINT1 predispose carriers to breast and Lynch Syndrome-spectrum cancers. 2015;4(7):804-815.
72. Zamanian-azodi M, Rezaei-tavirani M, Rahmati-rad S, Hasanzadeh H, Rezaei M. Protein-Protein Interaction Network could reveal the relationship between the breast and colon cancer. 2015;8(1):215-224.
73. Brockhausen I. Glycans in human colon and breast cancer: glycodynamics and functions. 2006;7(6).
74. Liu Y, Huang D, Wang Z, et al. LMO2 attenuates tumor growth by targeting the Wnt signaling pathway in breast and colorectal cancer. *Nat Publ Gr.*:1-11.
75. Long MD, Martin CF, Galanko JA, Sandler RS. Hormone Replacement Therapy, Oral Contraceptive Use and Distal Large Bowel Cancer: A Population-Based Case-Control Study. 2010;2010(8):1843-1850.
76. Vasen HFA. Review article: The Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26 Suppl 2(August):113-126.
77. Nicolini A, Carpi A, Rossi G. Cytokines in breast cancer. *Cytokines in Breast Cancer.* 2006;17(5):325-337.
78. Brown EC, Rothermel R, Nishida M, et al. Influence of a Diet very high in Vegetables, Fruit and Fiber and Low Fat on Prognosis following treatment for Breast Cancer. 2008;41(3):1120-1131.



79. Pantschenko AG, Pushkar I, Anderson KH, et al. The interleukin-1 family of cytokines and receptors in human breast cancer: implications for tumor progression. *Int J Oncol*. 2003;23(2):269-284.
80. Purohit A, Newman SP, Reed MJ. The role of cytokines in regulating estrogen synthesis: implications for the etiology of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2002;4(2):65-69.
81. Win AK, Lindor NM, Jenkins MA. Risk of breast cancer in Lynch syndrome: a systematic review. *Breast Cancer Res*. 2013;15(2):R27.
82. Randhawa H, Chikara S, Gehring D, Yildirim T, Menon J, Reindl KM. Overexpression of peptide deformylase in breast, colon, and lung cancers. *BMC Cancer*. 2013;13(1):321.